

ANWENDUNG NICHTSTABILISierter EISEN(II)-ALKYLE ALS  
HOCHSELEKTIVE NUCLEOPHILE ALKYLIERUNGSREAGENZIEN<sup>1</sup>

Thomas Kauffmann\*, Barbara Laarmann, Detlef Menges,  
Karl-Uwe Voß und Dorothea Wingbermühle

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster  
Correns-Str. 40, D-4400 Münster, BR Deutschland

Summary: Nonstabilized Fe(II) alkyls ( $RFeCl$ ,  $R_2Fe$ ,  $R_3FeM$ ,  $R_4FeM_2$ ;  $R = Me$ ,  $n-Bu$ ,  $M = Li$ ,  $MgBr$ ) are readily accessible in solution<sup>2</sup> (THF,  $Et_2O$ ,  $CH_2Cl_2$ ) by reaction of  $MeLi$ ,  $MeMgBr$ ,  $n-BuLi$  or  $n-BuMgBr$ , respectively, with  $FeCl_2$  at  $-78$  to  $-50^\circ C$ . The needed  $FeCl_2$  can be made by in-situ-reduction with  $RLi$  or  $RMgBr$ . For checking<sup>2</sup> the transmetalation process the " $\beta$ -bromostyrene-ketone test" is especially favorable in case of the methyl derivatives. The prepared Fe compounds are alkylating reagents of high selectivity.

In der organischen Synthese haben  $(CO)_4FeNa_2$  (Collman-Reagenz) und sein Halbsandwich-Analogon  $(C_5H_5)(CO)_2FeNa$  erhebliche Bedeutung erlangt<sup>2</sup>. Beide reagieren mit Alkylhalogeniden zu  $\sigma$ -Alkyleisenverbindungen, die durch  $\pi$ -Akzeptorliganden gut stabilisiert sind und sich sehr gut zu CC-verknüpfenden Reaktionen eignen. Obgleich einige nicht durch spezielle Neutralliganden stabilisierte Alkyleisenverbindungen in der Literatur beschrieben sind<sup>3</sup>, wird unseres Wissens nur in einer Publikation von Corey und Posner<sup>4</sup> die Anwendung einer solchen Verbindung für synthetische Zwecke beschrieben: Die Autoren berichteten über Kreuzkupplungsreaktion des in situ hergestellten Ferrats  $Me_3FeLi$  ( $FeCl_2 + 3 MeLi$ ; Reagenz in 5-fachem Überschuß eingesetzt;  $Me = Methyl$ ) mit organischen Halogeniden.

Von uns wurde gefunden, daß mit vier Typen von nichtstabilisierten Alkyl-Fe(II)-Reagenzien selektive CC-Verknüpfungen erreicht werden können, nämlich mit  $RFeCl$ ,  $R_2Fe$ ,  $R_3FeM$  und  $R_4FeM_2$  ( $M = Li$ ,  $MgHal$ ). Diese Verbindungen sind zwar alle thermolabil (siehe unten). Sie reagieren aber bereits deutlich unterhalb der Zersetzungstemperatur mit CO-Doppelbindungen und C-Hal-Bindungen.

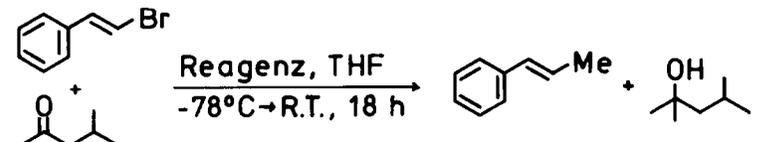
Methylierungsreagenzien

Diese Reagenzien können durch Umsetzung von  $FeCl_2$  mit 1 - 4 Moläquivalenten  $MeLi$  oder  $MeMgBr$  in Lösungsmitteln wie THF,  $Et_2O$  oder  $CH_2Cl_2$  bei  $-78^\circ C$  bis  $-50^\circ C$  erhalten werden. Derartig thermolabile Reagenzien werden nur dann praktische Anwendung finden, wenn sie bequem zugänglich sind. Es wurde daher

auf Versuche zur Reindarstellung verzichtet und geprüft, ob statt von dem in reiner Form schwierig zugänglichen  $\text{FeCl}_2$ <sup>5</sup> von  $\text{FeCl}_3$  ausgegangen werden kann. Letzteres war wahrscheinlich, da nach Berthold und Spiegl<sup>6</sup>  $\text{FeCl}_3$  im Temperaturbereich  $-110^\circ\text{C}$  bis Raumtemp. durch  $\text{MeLi}$  rasch zu  $\text{FeCl}_2$  reduziert wird. Wie von uns beobachtet, bewirkt  $\text{MeMgBr}$  diese Reduktion bei  $-78^\circ\text{C}$  ebenfalls rasch, was unter anderem durch die Freisetzung von einem Äquivalent  $\text{CH}_4$  angezeigt wird. Die aus  $\text{FeCl}_3$  durch Umsetzung mit 2 - 4 Äquivalenten  $\text{MeLi}$  in situ erhaltenen Reagenzien  $\text{MeFeCl}\cdot 2\text{LiCl}$ ,  $\text{Me}_2\text{Fe}\cdot 3\text{LiCl}$  und  $\text{Me}_3\text{FeLi}\cdot 3\text{LiCl}$ <sup>7</sup> zeigten, soweit geprüft, gleiche Reaktivität wie die aus  $\text{FeCl}_2$  und 1 - 3 Äquivalenten  $\text{MeLi}$  erhaltenen Reagenzien  $\text{MeFeCl}\cdot 1\text{LiCl}$ ,  $\text{Me}_2\text{Fe}\cdot 2\text{LiCl}$  und  $\text{Me}_3\text{FeLi}\cdot 2\text{LiCl}$ . Erstere lieferten in manchen Fällen sogar etwas bessere Ausbeuten.

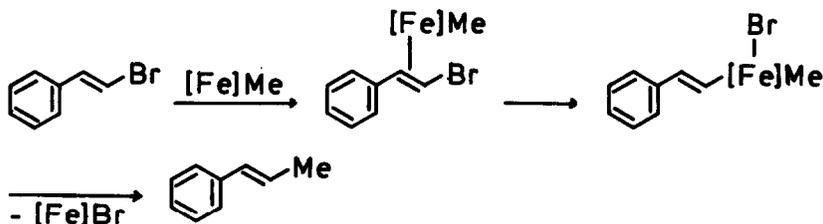
Zur Sicherstellung des vollständigen Ablaufs des Transmetallierungsprozesses bei der in-situ-Synthese der Fe-Methylderivate hat sich der "β-Bromstyrol-Keton-Test" nach Schema 1 mit gaschromatographischer Auswertung als am günstigsten erwiesen. Dieser Test beruht darauf, daß die Fe-Reagenzien einer oxidativen Addition (vermutlich nach Schema 2) zugänglich sind,  $\text{MeLi}$  und  $\text{MeMgBr}$  dagegen nicht. Er liefert die in Schema 1 angegebenen eindeutigen Resultate.

**Schema 1**



Reagenz, THF -78°C → R.T., 18 h	Rückgewinnung			
	Bromid	Keton		
1 $\text{MeFeCl}\cdot 2\text{LiCl}$ (1)	23%	1%		
1 $\text{Me}_2\text{Fe}\cdot 3\text{LiCl}$ (2)	50	2		
1 $\text{Me}_3\text{FeLi}\cdot 3\text{LiCl}$ (3)	64	10		
1 $\text{Me}_4\text{FeLi}_2\cdot 4\text{LiCl}$	78	9		
1 $\text{MeLi}$	0	79		
1 $\text{MeMgBr}$	0	50		
			76%	78%
			35	86
			7	51
			Spur	54
			70	12
			100	28

**Schema 2** ([Fe] symbolisiert, daß alle weiteren Liganden bei der Formulierung weggelassen sind)



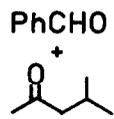
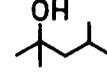
Ein derartiger Test, dem eine Selektivitätsumkehr zugrunde liegt, ist sicherer als ein Aldehyd-Keton-Test<sup>8</sup> (graduelle Änderung der Selektivität) oder der Gilman-Farbttest mit Michler's Keton<sup>9</sup>, da die letzteren Tests umso unsicherer werden, je tiefer die Reaktionstemperatur ist, besonders wenn Grignard-Verbindungen (Reaktivität gegen Ketone bei tiefer Temperatur gering) eingesetzt werden.

Die in Schema 1 aufgeführten Fe-Reagenzien methylieren Benzaldehyd (s. Schema 3). Durch Abfangen dieser bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in THF dargestellten Reagenzien bei stufenweise erhöhter Temperatur mit Benzaldehyd wurde festgestellt, daß die Zersetzung in den angegebenen Temperaturbereichen erfolgt:

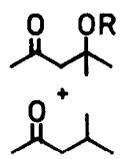
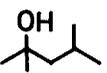


Die in dieser Hinsicht untersuchten Alkyl-Fe-Reagenzien zeigen die für Alkyl-Übergangsmetall-Reagenzien typische hohe Aldehydselektivität bei Konkurrenzumsetzungen mit Aldehyd-Keton-Paaren sowie Cheleselektivität<sup>8</sup> bei Umsetzungen mit funktionalisierten Ketonen in Gegenwart eines normalen Ketons (Beispiele: Schema 3 bzw. 4).

Schema 3

	Reagenz, THF		Rückgewinnung	
	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{R.T.}, 18 \text{ h}$		PhCH(OH)Me + 	Aldehyd
1 MeFeCl • 2LiCl	14%	0%	50%	100%
1 MeFeCl • 2MgBrCl	45	0	2	80
1 Me <sub>2</sub> Fe • 3LiCl	83	2	0	50
1 Me <sub>2</sub> Fe • 3MgBrCl	75	0	0	89
1 Me <sub>3</sub> FeLi • 3LiCl	78	24	Spur	39
1 Me <sub>3</sub> FeMgBr • 3MgBrCl	85	0	0	27

Schema 4 (a: R = Me; b: R = H)

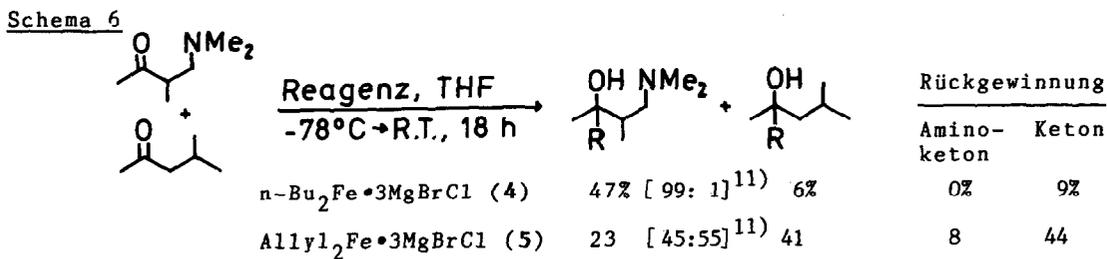
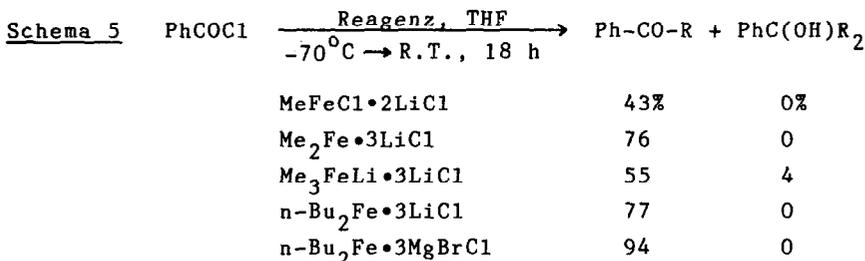
	Reagenz, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		Rückgewinnung	
	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{R.T.}, 18 \text{ h}$		OH OR + 	funktional. Keton
1 MeFeCl • 2MgBrCl <sup>a)</sup>	78%	1%	20%	61%
1 Me <sub>2</sub> Fe • 3MgBrCl <sup>a)</sup>	88	5	0	25
1 Me <sub>2</sub> Fe • 3MgBrCl <sup>b)</sup>	57	3	16	65
1 Me <sub>3</sub> FeMgBr • 3MgBrCl <sup>a)</sup>	99	11	1	70
1 MeMgBr <sup>a)</sup>	56	20	10	51

Als selektive Reagenzien zur Überführung von Carbonsäurechloriden in Ketone haben sich Alkylmangan-Reagenzien besonders gut bewährt<sup>10</sup>. Unsere Untersuchungen zeigen, daß Alkyleisen-Reagenzien ähnlich gute Ausbeuten liefern (Beispiele: Schema 5).

#### n-Butyl- und Allylreagenzien

Wie in Schema 5 und 6 an Beispielen gezeigt, lassen sich mit Reagenzien des Typs R<sub>2</sub>Fe auch der n-Butyl-Rest, bei dem die Möglichkeit zur β-H-Eliminierung besteht, sowie der Allyl-Rest, bei dem Ablösung durch Ligandenkupplung<sup>7</sup> zu

befürchten war, selektiv auf Ketone übertragen. Den Erwartungen entsprechend<sup>8</sup> erfolgte die n-Butylierung cheleselektiv, die Allylierung anticheleselektiv. Auch in dieser Beziehung zeigen die Verbindungen des Typs  $R_2Fe$  große Ähnlichkeit mit den Verbindungen des Typs  $R_2Mn$ <sup>8</sup>.



DANK

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie.

#### LITERATUR

- 1 Übergangsmetallaktivierte organische Verbindungen: 31. Mitteilung; 30. Mitteilung: T. Kauffmann, T. Abel, G. Neiteler, M. Schreer, Tetrahedron Lett., im Druck.
- 2 R. Collman, Acc. Chem. Res. **8** (1975) 342.
- 3 Me<sub>4</sub>FeLi<sub>2</sub>: H. J. Spiegl, G. Groh, H. J. Berthold, Z. Anorg. Chem. **398** (1973) 225; (PhCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Fe: V. F. Martynova, Zh. Obshch. Khim. **32** (1962) 2702; J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.) **32** (1962) 2660. Übersicht über frühere Versuche zur Alkylierung von Eisenhalogeniden: F. A. Cotton, Chem. Rev. **55** (1955) 551.
- 4 E. J. Corey, G. H. Posner, Tetrahedron Lett. **1970**, 315.
- 5 Als günstigste Darstellungsmethode für FeCl<sub>2</sub> erwies sich das Verfahren von M. Aresta, C. F. Nobile, D. Petruzzelli, Inorg. Chem. **16** (1977) 1817.
- 6 H. J. Berthold, H. J. Spiegl, Z. Anorg. Allg. Chem. **391** (1972) 193.
- 7 Bei den Fe-Reagenzien ist jeweils das im Reaktionsgemisch vorhandene Salz mit angegeben, da Salze die Nucleophilie von Alkylübergangsmetall-Reagenzien häufig deutlich beeinflussen und eventuell mit dem Reagenz koordiniert sind.
- 8 T. Kauffmann in "Organometallics in Organic Synthesis 2", S. 161-183 (Hrsg. H. Werner, G. Erker), Springer-Verlag, Berlin 1989.
- 9 H. Gilman, F. Schulze, J. Am. Chem. Soc. **47** (1925) 2002.
- 10 J.-F. Normant, G. Cahiez in "Modern Synthetic Methods 1983", S. 173-216 (Hrsg. R. Scheffold), Salle, Frankfurt/M. 1983.
- 11 Angaben in eckigen Klammern: Diastereomerenverhältnis.

(Received in Germany 23 October 1989)